



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

**CONVENIO ESPECÍFICO ENTRE
LA UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA – FACULTAD DE QUIMICA Y
EL INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO**

En Montevideo, a los ocho días del mes de octubre del año dos mil trece entre, POR UNA PARTE: El Institut Pasteur de Montevideo (en adelante IP Montevideo) representado por su Director Ejecutivo, Dr. Luis Barbeito, con domicilio en la calle Mataojo número 2020 de la ciudad de Montevideo; Y POR OTRA PARTE: La Universidad de la República – Facultad de Química (en adelante UdelaR) representado por el Rector, Dr. Rodrigo Arocena y el Decano, Dr. Eduardo Manta, con domicilio en Av. 18 de Julio número 1824 de la ciudad de Montevideo, acuerdan celebrar el presente Convenio Específico de Cooperación (en adelante el Convenio) que se regirá por las siguientes cláusulas:

CONSIDERANDO:

- 1) Que de acuerdo a la Ley Orgánica de la UdelaR, compete a ésta la enseñanza superior en todos los planos de la cultura, así como el desarrollo y difusión de ésta; proteger e impulsar la investigación científica y tecnológica y las actividades artísticas; y contribuir al estudio de los problemas de interés general y propender a su comprensión pública.
- 2) Que conforme a lo previsto por la Ley 17.792 del 14/07/2004, el Poder Ejecutivo y la Universidad de la República fueron autorizados a constituir con el Institut Pasteur de Paris, Francia, una fundación cuyos fines principales serían la realización y difusión de investigaciones científicas y tecnológicas en el campo de la salud humana.
- 3) Que conforme a esa Ley fue constituida la fundación IP Montevideo el 11 de diciembre de 2004 por el Estado Uruguayo (Poder Ejecutivo, representado por los Ministerios de Economía y Finanzas, Educación y Cultura y Salud Pública), la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Francia, cuyo objeto principal es la investigación científica y la capacitación de recursos humanos de alto nivel en el área de la biomedicina.
- 4) Que sobre la base de estos antecedentes ambas partes manifiestan su voluntad de formalizar el presente convenio de acuerdo a las siguientes cláusulas.



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

PRIMERO (Objeto):

- 1) Las partes convienen en que es de mutuo interés impulsar el desarrollo conjunto en el área de la Biología Redox de Helmintos cuyos fundamentos, lineamientos generales y objetivos se detallan en documento Anexo I a este convenio.
- 2) Para dar cumplimiento a los objetivos indicados, ambas partes, de común acuerdo, elaborarán proyectos y actividades de cooperación, en los que se especificarán las obligaciones que asumirá cada una de ellas en la ejecución de los mismos.
- 3) La integración y selección de grupos y/o laboratorios de investigación, se realizará en igualdad de condiciones para las firmantes, con el aval de ambas partes y conforme a la reglamentación que oportunamente ellas habrán de convenir.

SEGUNDO (De la Contribución de las Partes):

- 1) Sin perjuicio de las propias referidas a sus respectivos ámbitos de actuación, en relación a las actividades de desarrollo que cada parte asume como propia en el cumplimiento del presente Acuerdo, serán contribuciones de la FQ-UdelaR:
 - a) La idoneidad de su personal científico/académico que afecte al presente Programa y la potencialidad de su equipamiento, para brindar la mayor probabilidad de éxito del presente convenio;
 - b) La autorización (con resolución expresa en cada caso) del traslado temporario de los recursos humanos afectados para que puedan realizar actividades de investigación y usufructo de las plataformas tecnológicas del IP Montevideo, según las necesidades y condiciones que ambas partes definan de común acuerdo.
- 2) Sin perjuicio de las propias referidas a sus respectivos ámbitos de actuación, en relación a las actividades de desarrollo que cada parte asume como propia en el cumplimiento del presente Acuerdo, serán contribuciones del IP Montevideo:
 - a) Aportar infraestructura física adecuada a las actividades del área bajo forma de un laboratorio de uso conjunto de ambas partes que estarán abiertas a acuerdos con otras instituciones del medio. A tales efectos el IP Montevideo designará un responsable a fin de asegurar una correcta eficiencia de funcionamiento.



- b) Facilitar el acceso a los recursos tecnológicos del IP Montevideo que las actividades proyectadas pudieran requerir para el cumplimiento de sus fines.
- 3) Ambas partes se comprometen a planificar y coordinar en conjunto las actividades inherentes a este convenio, con énfasis en la formación de recursos humanos, promoviendo activamente la formación continua en Ciencias Biomédicas, las pasantías de docentes de la Facultad de Química, y aquellas pasantías de investigadores de la Facultad de Química que se enmarquen en Maestrías y Doctorados de Facultad de Química y PEDECIBA.

TERCERO (PLAZO):

El plazo del presente acuerdo será de cinco (5) años desde su entrada en vigencia, el cual se renovará mediante acuerdo expreso de las partes dentro de los 90 días anteriores al vencimiento del plazo inicial.

CUARTO (Rescisión anticipada):

El presente convenio podrá rescindirse anticipadamente por acuerdo de partes o cuando razones de fuerza mayor debidamente comprobadas hagan imposible su ejecución por cualquiera de las partes. En este último caso, ambas partes se comprometen a comunicar a la otra dicha circunstancia en forma fehaciente.

QUINTO (Domicilios, Comunicaciones y Vigencia):

- 1) Las partes constituyen domicilio especial en los que como suyos lucen en la comparecencia. Cualquier cambio de domicilio deberá ser previamente comunicado formalmente a la otra parte.
- 2) Se acuerda que el telegrama colacionado con aviso de recepción será medio de comunicación fehaciente.
- 3) Se acuerda que este Convenio entrará en vigencia y será obligatorio una vez recibida la comunicación que cada parte cursará a la otra, de que fueron cumplidas las formalidades y requisitos necesarios para su aprobación en el seno de la misma.



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

Y de conformidad con lo acordado, suscriben tres ejemplares de un idéntico tenor, en el lugar y fecha arriba indicados.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Arocena', written over the printed name.

Dr. Rodrigo Arocena
Rector
UdelaR

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'L. Barbeito', written over the printed name.

Dr. Luis Barbeito
Director Ejecutivo
IP Montevideo

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Manta', written over the printed name.

Dr. Eduardo Manta
Decano
Facultad de Química



ANEXO I

Laboratorio de Biología REDOX de helmintos (Profesor Gustavo Salinas)

Fundamentos y lineamientos generales.

Nuestras investigaciones se enmarcan en comprender procesos redox en helmintos parásitos y en el organismo modelo *Caenorhabditis elegans*. Las infecciones por helmintos parásitos constituyen un enorme desafío para la Medicina del siglo XXI: causan una variedad de enfermedades desatendidas para las cuales no hay vacunas y el número de drogas eficaces para tratamiento es muy reducido. Existe creciente preocupación por la aparición y diseminación de cepas resistentes. La búsqueda de nuevos blancos farmacológicos, y la investigación y desarrollo en nuevas drogas para estas infecciones no son una prioridad para la industria farmacéutica. En buena medida esto se debe a que estas enfermedades no afectan de forma importante a la población de los países desarrollados: en los últimos 30 años no se han introducido nuevos antihelmínticos en el mercado. Nuestras investigaciones, junto a la de otros investigadores, han conducido a la identificación de un blanco farmacológico importante para las infecciones por platelmintos parásitos: la tiorredoxina glutatión reductasa (TGR) una enzima esencial para la síntesis de ADN y la homeostasis redox en estos organismos^{1,2}. A diferencia de los platelmintos de vida libre y de los hospederos que poseen tiorredoxina reductasa y glutatión reductasas convencionales, los platelmintos parásitos posee un arreglo redox único en el que las vías de los sistemas glutatión y tiorredoxina están fusionadas, siendo la selenoenzima TGR la enzima central a ambas vías^{1,3}. Hemos aportado elementos claves que permiten entender: i) el mecanismo catalítico y la regulación de la TGR, una enzima compleja que posee varios centros redox^{2,4}, ii) la generación de variantes citosólica y mitocondrial de TGR a partir de un gen⁵ y las redes redox dependientes de estas variantes². Recientemente demostramos que la TGR cataliza la deglutatión independiente de glutatión y describimos un método específico de detección y rastreo de TGR⁴. Junto a otros investigadores establecimos el papel esencial de la TGR en la homeostasis redox en platelmintos parásitos e identificamos inhibidores de la TGR, letales para cestodos y trematodos⁶. Procuramos entender a nivel estructural la interacción de la TGR con sus sustratos e inhibidores, refinar la estructura/actividad de inhibidores de la TGR para desarrollar compuestos líderes, y comprender en mayor profundidad la red redox dependiente de la TGR que involucra varias tiorredoxinas y glutarredoxinas.

El metabolismo redox de los helmintos ofrece otros posibles blancos farmacológicos selectivos. En condiciones de hipoxia, como las encontradas en el intestino de sus hospederos mamíferos, los helmintos obtienen energía a través de la dismutación del malato⁷. En esta vía parte del malato es oxidado a acetato vía piruvato, generando NADH, y parte es reducido a succinato, vía fumarato. Los electrones del NADH son transferidos a través del complejo I y la rodoquinona (RQ) a la fumarato reductasa, la cual reduce fumarato a succinato. Esta transferencia de electrones es acoplada a la síntesis de ATP por el complejo ATP sintasis⁷. La RQ es un transportador de electrones ausente en los mamíferos, y la inhibición de su biosíntesis representa un blanco farmacológico. La síntesis de la RQ no ha sido dilucidada completamente. El helminto de vida libre *C. elegans* es ideal para el estudio de esta vía metabólica: la RQ está presente en este organismo muy amigable para estudios genéticos. Por genómica comparativa hemos identificado tres genes candidatos que codificarían para enzimas



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY

de la vía de síntesis de la RQ. Procuraremos mediante estudios genéticos y bioquímicos dilucidar esta vía metabólica de los helmintos.

En otra línea de investigación nuestro laboratorio estudia la descodificación de selenocisteína (Sec) y la función de la selenoproteína T en *C. elegans*. Sec es un aminoácido análogo a la cisteína, que contiene selenio en lugar de azufre, y está codificado genéticamente por un codón UGA que en los ARNm de las selenoproteínas es reprogramado por una secuencia específica denominada SECIS. Nuestros resultados indican que *C. elegans* posee una proteína de unión a SECIS peculiar⁸. La selenoproteína T está presente en mamíferos y si bien se presume que es una óxidoreductasa, su función precisa se desconoce. Utilizando *C. elegans* mediante estudios genéticos y bioquímicos buscamos aproximarnos a su función. Además, nuestros resultados de genómica comparativa indican que el linaje de los nematodos es muy útil comprender la dinámica evolutiva de la incorporación de Sec, selenoproteomas, selenoproteínas y residuos de Sec⁸.

Objetivos

Desarrollar nuestra línea de investigación histórica en biología redox de platelmintos parásitos, en particular vinculando la investigación básica en vías metabólicas claves de estos organismos con la búsqueda de inhibidores con el potencial de convertirse en fármacos.

Consolidar un laboratorio de *C. elegans* en Uruguay. *C. elegans* es un nematodo de vida libre que se ha convertido en el animal modelo más sencillo y estudiado debido a una serie de valiosos atributos: i) posee un ciclo de vida corto y elevada progenie, ii) posee un linaje celular invariable, iii) permite realizar de forma sencilla experimentos de genética directa, reversa, transgénesis y es extremadamente sensible a la interferencia por ARN, iv) es transparente en todos los estadios de su ciclo de vida, v) posee un sistema nervioso sencillo, pero comportamientos complejos, vi) es de mantenimiento fácil y económico, y se puede congelar, vii) se dispone de una enorme cantidad de herramientas e información. Inicialmente las investigaciones en *C. elegans* contribuyeron de manera decisiva a la biología del desarrollo y a la neurociencia⁹; hoy en día las investigaciones en este organismo han permeado virtualmente todas las disciplinas de la biología y sirven de modelo para el estudio de diversas enfermedades, incluyendo las infecciones por helmintos. En Uruguay, sin embargo, este organismo modelo ha sido largamente olvidado. Entendemos que la consolidación de un laboratorio que maneje de forma solvente *C. elegans* en nuestro país redundará, en el mediano plazo, en la disseminación del uso de este formidable organismo modelo en distintas investigaciones biológicas y biomédicas en nuestro país. Para lograr este objetivo además de promover colaboraciones académicas, la docencia de posgrado y de formadores de formadores así como la divulgación científica jugarán un papel clave.

Bibliografía

1. Salinas et al. *Trends in Parasitol* 2004 20(7): 340-346
2. Bonilla et al. *J Biol Chem* 2008 283(26):17898-907
3. Otero et al. *BMC Genomics* 2010 11:237



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA

4. ^{URUGUAY} Bonilla et al. *J Biol Chem* 2011 286(7):4959-67
5. Agorio et al. *J Biol Chem* 2003 278(15):12920-8
6. Ross et al PLoS ONE 2012 7(4): e35033
7. Van Hellemond et al. *Mol Biochem Parasitol* 1996 82(2):217-26.
8. Otero et al. 2013 19th International *C. elegans* Meeting
9. Brenner 2002. Nobel Lecture

3